

Aus der Universitäts-Augenklinik Basel
Direktor: Prof. A. Brückner

**Ueber die Wirkung von Dihydroergotamin «Sandoz»,
Histamin und Antistin «Ciba» auf den
Augendruck des Kaninchens**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von
MARION MARCZAK
von Warschau (Polen)

1949
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus der Universitäts-Augenklinik Basel
Direktor: Prof. A. Brückner

**Ueber die Wirkung von Dihydroergotamin «Sandoz»,
Histamin und Antistin «Ciba» auf den
Augendruck des Kaninchens**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von
MARION MARCZAK
von Warschau (Polen)

1949
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. *A. Brückner*

Tag der Promotion: 23. September 1948



Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
79. Jahrgang 1949, Nr. 40, Seite 961

Einleitung

Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen an erblindeten Glaukomaugen, die spaltlampen-mikroskopischen, bzw. gonioskopischen Studien am Lebenden und auch die biochemischen Untersuchungen an überlebenden Augengeweben, ebenso Modellversuche haben unsere Kenntnisse in den vergangenen Jahrzehnten zwar bereichert, aber die Erklärung medikamentöser Wirkungen im Glaukomaugen nur zum Teil erleichtert; zum andern Teil haben sie eine außerordentliche Kompliziertheit von Wirkungsmechanismen dargetan, die früher für einfacher gehalten wurden. Die medikamentöse Therapie des Primärglaukoms steht daher immer noch im wesentlichen auf empirischer Stufe; ein logischer Zusammenhang zwischen verschiedenen Medikamenten, die den Augendruck beeinflussen, scheint bis jetzt nur erkennbar, wenn man Cholinester und Cholinesterase hemmende Substanzen ins Auge faßt. Von diesen abgesehen, ist es kaum möglich, bestimmte Wünsche mit Bezug auf die vegetativen, bzw. chemischen Angriffspunkte von Glaukommitteln im Gewebe dem pharmazeutischen Chemiker zu unterbreiten, sondern es bleibt sozusagen dem Zufall überlassen, ob wir bei experimentell-pharmakologischen Untersuchungen gelegentlich das eine oder andere neue Mittel mit vorteilhafter Wirkung finden¹⁾.

Die bei den im folgenden mitgeteilten Beobachtungen verwendeten Pharmaka sind nicht prinzipiell neu; anknüpfend an schon Bekanntes, haben wir lediglich versucht, zur Klärung einiger Teilfragen der Glaukomtherapie beizutragen.

In erster Linie beschäftigten wir uns mit Dihydroergotamin (DHE)²⁾, dem neuen Sympathicolyticum der Firma Sandoz. Es lag

¹⁾ Die zugrunde liegenden Tierversuche wurden im Herbst 1947 ausgeführt; Herrn P.-D. Dr. R. Brückner bin ich zu Dank verpflichtet für die Ueberlassung des Themas und für die vielseitige Unterstützung, die er der Arbeit gewährt hat.

²⁾ Der Firma Sandoz danken wir für das uns bewiesene Interesse, für manche Ratschläge und die freundliche Ueberlassung der notwendigen Versuchsmengen.

uns daran, festzustellen, ob das hydrierte Ergotamin (*Stoll* und *Hofmann*) auf den Augendruck eine ähnlich günstige Wirkung entfalte wie das von *Thiel* u. a. vor etwas mehr als 20 Jahren propagierte Ergotamin. Wäre das der Fall, so könnte DHE besonders in Anbetracht seiner von *Rothlin* und Mitarb. im Tierexperiment und von *Spühler* u. a. am Krankenbett gefundenen viel besseren Verträglichkeit sowie wegen seiner gegenüber Ergotamin erheblich gesteigerten sympathicolytischen Wirksamkeit bei Wegfall der konstriktorischen Wirkung auf die glatte Muskulatur (Uterus) eine erfreuliche Ergänzung der Glaukomtherapie bedeuten.

In 2. Linie haben wir uns mit *Histamin* beschäftigt. *Hamburger* hat dieses Mittel seinerzeit für die Glaukomtherapie empfohlen, weil er – entsprechend der Abflußstauungstheorie des Glaukoms – mit einem so starken Mioticum, wie Histamin eines ist, auch in verzweifelten Fällen noch den Kammerwinkel wieder zu öffnen hoffte. In der Tat erzielte er damit auch gelegentlich Augendrucksenkungen. Als er dann die sehr starken entzündlichen Reaktionen sah, welche die lokale Instillation von Histaminlösung im vorderen Augenabschnitt hervorrufen kann, legte er allmählich auf die „Entzündungserregung“ in der Glaukombehandlung mehr Gewicht als auf die Miosis. Uns interessierte demgegenüber, ob eine Beeinflussung des Augendruckes durch Histamin nicht auch ohne gleichzeitig provozierte starke Miosis und „Entzündung“ möglich sei. Wir haben deshalb seine Wirkung auf den Augendruck bei intravenöser Verabreichung untersucht.

Daß wir schließlich *Antistin*³⁾ als eine Histaminwirkungen aufhebende Substanz, geprüft haben, ergab sich einmal aus den Histaminversuchen. Da überdies Histamin nicht nur unter den Therapeutica bei Glaukom zu nennen ist, sondern auch unter den Substanzen figuriert, denen bei der Glaukomentstehung eine hypothetische Rolle zugeschrieben wird, durfte ein Antihistaminicum ein gewisses ophthalmologisches Interesse beanspruchen.

Methodik

Für die Versuche wurden ausgewachsene normale und mit Hydropthalmus behaftete Kaninchen (aus dem Basler Hydropthalmus-Kaninchenstamm, *Franceschetti*) sowie eine Katze verwendet. Die Kaninchen wurden durch subcutane Injektion von 10%iger wässriger Urethanlösung in einer Menge von 1 g/kg, die Katze mit Numal „Roche“ 0,4 cm³/kg narkotisiert. Die gewählte Urethandosis führte bei den Kaninchen nicht immer einen tiefen, reflexlosen Schlaf herbei; um aktive Bewegungen und ein

³⁾ Wir danken der „Ciba“ für die freundliche Ueberlassung der Versuchsmengen.

Zukneifen der Lider zu verhindern, mußten gelegentlich einige Tropfen 2%iger Holocainlösung in den Bindehautsack instilliert werden. Auch liesen wir in einzelnen Fällen vorübergehend die Tiere etwas Äther inhalieren. Beide Maßnahmen ließen sich um so eher umgehen, je mehr auf eine Vermeidung von Lärm im Laboratorium geachtet wurde; sie stellen Fehlerquellen dar, worüber *F. Schenk* in einer weiteren Mitteilung näher berichten wird. An den Schlußfolgerungen, die wir aus den Versuchsergebnissen ziehen, vermögen sie aber – wie hier vorweggenommen sei – nichts zu ändern. Mit Hilfe eines elektrischen Strahlers wurden die Tiere vor Auskühlung geschützt.

Die eigentlichen Versuche begannen in der Regel 2 Stunden nach Injektion des Narcoticums und dauerten 3–4 Stunden. Der Augendruck wurde tonometrisch mit einem Schiötzschen Originalinstrument gemessen. Da das Kaninchenauge bei mechanischer Belastung gewöhnlich schnell erweicht, wurde, entgegen der üblichen Vorschrift von *Schiötz*, jede Messung nur einmal vorgenommen und nicht durch 2 unmittelbar folgende kontrolliert. Gewisse technische Schwierigkeiten einer kunstgerechten Tonometrie am Kaninchenauge (Horizontallagerung der Cornea, Beiseithalten der Nickhaut, Öffnen der Lidspalte) haben *R. Brückner*, *Ch. Hermann* und *S. Jent* bereits erwähnt. Im Unterschied zum Vorgehen der genannten Autoren haben wir die Lidspalte während der Tonometrie offengehalten, indem wir die Lider mit 2 Fingern einer Hand spreizten und sie dann durch Aufdrücken auf den knöchernen Orbitalrand in dieser Stellung fixierten. Eine unbeabsichtigte Druckausübung auf den Bulbus ist auf diese Weise ausgeschlossen; auch waren unerwünschte Blinzelreflexe, die durch Berührung der Cilien auch in tiefer Narkose meist ausgelöst werden, bei diesem Vorgehen seltener. Die Messungen wurden gewöhnlich in Intervallen von je 15 Minuten ausgeführt. Wird in diesem Rhythmus – und nicht häufiger – gemessen, so hält sich im sonst unbeeinflussten Kaninchenauge der Druck meist annähernd konstant. Nur in einzelnen Versuchen wurden die Messungen, um schnell ablaufende Druckschwankungen zu erfassen, in kürzeren Intervallen vorgenommen. Feine Epithelerosionen der Cornea und eine leichte, bei mehrstündiger Versuchsdauer allmählich zunehmende entzündliche Reizung der Bindehaut, kombiniert mit vermehrter Sekretion, sind nahezu unvermeidlich.

Die Ergebnisse werden nach „Kurve I“ von *Schiötz* in mmHg ausgedrückt. Da die Schiötzschen Tonometer nicht am Kaninchenauge ge Eichet wurden, sind die erhaltenen Werte keine absoluten; sie geben nur Anhaltspunkte über den relativen Verlauf der Druckkurve, was für unseren Zweck vollaug genügt.

Die Tiere befanden sich in rechter oder linker Seitenlage. Um labyrinthäre Reflexe auf Blutdruck, Retinalarteriendruck (*Streiff* und *Monnier*) und Augendruck nach Möglichkeit auszuschalten, wurde die einmal gewählte Seitenlage während der Versuchsdauer beibehalten, dementsprechend die Druckmessungen nur an einem Auge durchgeführt. In Anlehnung an die Versuchsanordnung von *R. Brückner* und Mitarb. haben auch wir die Längsachse der Tiere öfters gegen die Horizontale geneigt, um den Ablauf der pharmakologischen Reaktion auch während Tieflagerung des Kopfes zu beobachten. Die Tiere wurden hierfür – eingehüllt in einen Sack, der für den Kopf eine Öffnung enthält – auf ein Brett aufgebunden. Sofern die Haltebänder ungünstig liegen, kann bei Neigung des Brettes infolge der Schwere des Tierkörpers ein Druck auf die Halsgefäße eintre-

ten. Hierauf wurde jeweils besonders geachtet und nötigenfalls Abhilfe geschaffen. Der Neigungswinkel betrug 25° .

Ergebnisse

Die beobachteten Druckschwankungen verliefen bei den normalen und den Hydrophthalmuskaninchen unter gleichartigen Bedingungen immer im gleichen Sinne; sie waren bei den Hydrophthalmustieren vielleicht etwas markanter und feinere, den wiederholten Messungen zur Last zu legende Oszillationen der Druckkurve bei ihnen mehr nivelliert als bei den Normaltieren.

A. Versuche mit Dihydroergotamin

1. Die *lokale Instillation* in den Bindehautsack von 2 Tropfen der 1%igen (für orale Applikation berechneten) Lösung von DHE ist sicher schmerzhaft; auch das narkotisierte Tier macht dabei gewöhnlich einige heftige Abwehrbewegungen; die Bindehaut wird hyperämisch, und der Bindehautsack füllt sich schnell mit wässerigem Sekret, das teilweise überläuft. Die schließlich in das Innere des Auges resorbierte Menge des Mittels ist daher sicher sehr klein. Eine Wirkung auf den Augendruck im Sinne einer Senkung war denn auch nur in Andeutung erkennbar.

Wird vor der Instillation eine Abrasio corneae gemacht – eine Maßnahme, die für sich allein in einigen Kontrollversuchen keine besonderen Augendruckschwankungen zur Folge hatte –, so kommen, wie uns ein in dieser Richtung ausgeführter Versuch vermuten läßt, wahrscheinlich größere Mengen des Pharmakons zur Resorption.

Am menschlichen Auge haben wir einmal in einem Falle von Glaucoma simplex einen Tropfen DHE lokal in den Bindehautsack instilliert und dabei zwar wenig Reizerscheinungen, jedoch eine geringe Steigerung des Augendruckes beobachtet.

2. Nach *intravenöser Injektion* des DHE trat bei überschwelligem Dosen immer eine deutliche Augendrucksenkung ein. Die Schwellendosis scheint beim Kaninchen etwa bei $5\gamma/\text{kg}$ zu liegen. Inwieweit einzelne Individuen vielleicht noch empfindlicher sind, haben wir nicht untersucht. Der Beginn der Wirkung war bei Horizontallage der Tiere $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion immer, gelegentlich auch schon nach $\frac{1}{4}$ Stunde, zu bemerken. Man kann nicht sagen, daß die höheren Dosen den Eintritt der Wirkung beschleunigten. Der Höhepunkt der Wirkung wurde durchschnittlich nach $\frac{3}{4}$ –1 Stunde erreicht. Bemerkenswert ist die lange Nachdauer der

Wirkung von 3–4 und mehr Stunden, selbst bei schwellennahen Dosen.

Wurden die Tiere in *Schiefelage, Kopf abwärts*, gehalten und auf diese Weise der *Augendruck zunächst künstlich erhöht*, so war immer schon 15 Minuten nach vorgenommener Injektion von DHE ein deutlicher Druckabfall zu konstatieren; er erreichte nach $\frac{1}{2}$ –1 Stunde sein Maximum und dauerte während Beibehaltung der Tieflagerung des Kopfes ebenso lange nach wie bei den horizontal gelagerten Tieren.

Irgendwelche auffällige Nebenwirkungen der Injektionen waren am allgemeinen Benehmen der narkotisierten Tiere weder bei den niedrigen noch bei den höheren Dosen zu erkennen.

Am Menschen haben wir die intravenöse Injektion von DHE bisher nur einmal in einem subakuten Anfall von Sekundärglaukom ausgeführt. Die betreffende 48jähr. Patientin (Kl. 112/47) erhielt 2mg intravenös, also etwas mehr als 30 γ /kg; sie bekam nach der Injektion an der Innenseite der Oberschenkel lokalisierte Schmerzen sowie unangenehme Sensationen im Abdomen, die im Verlauf von 2 Tagen langsam abklangen. Der Augendruck blieb (bei zusätzlicher Instillation von Pilocarpin) unbeeinflusst.

3. *Subcutan* gegeben, zeigte DHE in gleichen Dosen wie bei intravenöser Verabreichung sowohl bezüglich des zeitlichen Verlaufes als auch der Intensität beim Kaninchen im ganzen auch dieselben Wirkungen.

B. Versuche mit Histamin

Nach *intravenöser* Injektion von 1 $\frac{0}{00}$ iger wäßriger Lösung von Histamin-Dichlorhydrat in Dosen von 0,03–0,62 mg/kg Körpergewicht trat in den ausgeführten Versuchen immer eine Augendrucksenkung ein. Sie betrug nur in einem Versuch (Dosierung 0,13 mg/kg) aus noch nicht näher erklärbaren Gründen nicht mehr als 3 mm Hg, in allen anderen – selbst bei der niedrigsten gewählten Dosis von 0,03 mg/kg–bis 10 mm Hg und mehr. Die Wirkung trat innert weniger Minuten ein, nach 15 Minuten war sie meist schon fast maximal und nach 1–2 Stunden wieder abgeklungen. Bei den relativ hohen Dosen – den Schwellenwert haben wir noch nicht untersucht – zeigten die Tiere gewöhnlich deutlich sichtbare Allgemeinreaktionen wie Abgang von Kot und Urin, Speichelfluß und Krämpfe, besonders krampfartige Atmung; einzelne starben. Dagegen waren lokal am Auge keine auffälligen Nebenerscheinungen erkennbar.

Ein Einzelversuch in *Schräglage* sei besonders geschildert (siehe Abb. 1). Im ersten Teil der Kurve sieht man das von *Brückner, Hermann und Jent*

schon kurz erwähnte Phänomen der spontanen, in diesem Falle vorübergehenden Augendrucksenkung während fortgesetzter Tieflagerung des Kopfes. Das Tier erhält dann 2 mg (0,59 mg/kg) Histamin rasch in die Ohrvene injiziert. Sofort treten Krämpfe auf, es entsteht erheblicher Exophthalmus. Eine Minute nach der Injektion steht die Atmung still; in diesem Moment ist der Augendruck von seiner vorherigen Höhe von 18 mm Hg auf etwa 4 mm Hg gesunken (bei derartiger Erweichung des Bulbus werden die Messungen unexakt). Nach einer weiteren Minute hört auch der Herzschlag auf; der Augendruck hat etwa die gleiche Höhe behalten. Das tote Tier bleibt in Schräglage; 11 Minuten post mortem ist der Augendruck noch weiter auf ca. 1–2 mm Hg gesunken.

An diesem Einzelversuch sind bemerkenswert: 1. der außerordentlich rapide Drucksturz, während Exophthalmus eintritt; 2. das weitere Absinken des Druckes nach dem Tode, obwohl das Tier in Schräglage belassen wird. Beide Phänomene können wir noch nicht befriedigend erklären. Man wird ihnen in anderen Versuchen, u. a. auch solchen, die ebenfalls zum Tod der Versuchstiere führen, noch nachgehen müssen.

Beim Durchsehen unserer Notizen könnte sich der Eindruck ergeben, daß die in Schräglage gehaltenen Tiere die Histamininjektionen vielleicht mit etwas weniger schweren Allgemeinsymptomen beantworteten als die horizontal gehaltenen. Es mag bei weiteren Untersuchungen hierauf geachtet werden.

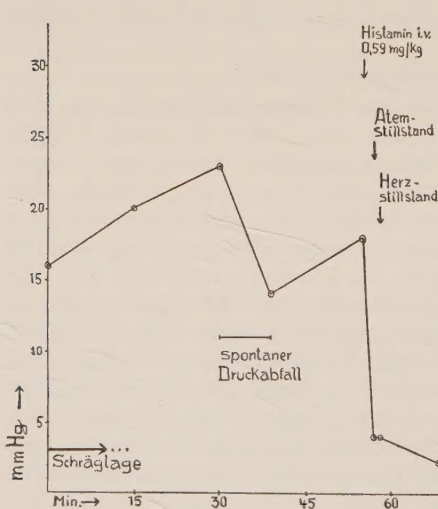


Abb. 1. Kaninchen in Schräglage, tödlicher Histaminversuch.

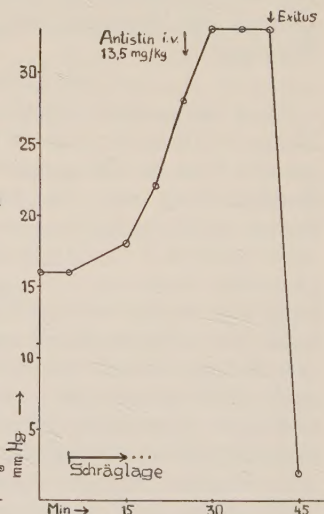


Abb. 2. Kaninchen in Schräglage, tödlicher Antistaminversuch.

C. Versuche mit Antistin

Nach *Instillation* von 2 Tropfen einer 1%igen Antistininlösung sahen wir in 2 Versuchen den Augendruck im Verlauf von $\frac{1}{2}$ Stunde wenig sinken. Nach 1 oder 2 Stunden war der Ausgangswert wieder erreicht.

Intravenös haben wir Antistin in Dosen von 0,18–14,0 mg/kg angewandt. Bei Horizontallagerung der Tiere senkte es den Augendruck ausnahmslos. Die Schwellendosis wurde nicht bestimmt. Die Wirkung war im allgemeinen nach 15 Min. schon erkennbar, nach ca. 1 Stunde maximal und nach 3–4 Stunden abgeklungen. Die Nebenwirkungen, bestehend in Alterationen von Kreislauf und Atmung, in Abgang von Kot und Urin und möglicherweise in erhöhtem Wärmeverlust, erschienen im ganzen ziemlich schwer.

Die Dosis von 13,5 mg/kg wirkte bei einem in Schräglage gehaltenen Tier tödlich. In diesem einen Falle kam es überdies ausnahmsweise nach der Injektion nicht zu einer Senkung, sondern in den 15 dem Tod vorausgehenden Minuten zu einer zusätzlichen geringen Steigerung des Augendruckes (siehe Abb. 2). Nach Eintritt des Todes sank dann auch in diesem Versuche während der Beibehaltung der Schräglage der Augendruck innert 5 Minuten stark ab (vgl. oben).

Besprechung der Ergebnisse

Die Untersuchungen zeigen, daß alle 3 geprüften Stoffe im Organismus der Versuchstiere Wirkungen in Gang setzten, in deren Verlauf Augendruckschwankungen vorkamen; und zwar handelte es sich meistens um *Senkungen* des Augendruckes. Die Wirkungen des Dihydroergotamins waren in dieser Beziehung bei anscheinend fehlender Toxizität nachhaltiger als diejenigen von Histamin und Antistin.

Wurden die Versuchstiere in Schräglage (Kopf tief) gehalten, so traten die Drucksenkungen nach Applikation der Pharmaka ebenfalls, und zwar meistens schneller auf als bei Horizontallage. Die Schräglage scheint also den pharmakologischen Effekt der Augendrucksenkung zu begünstigen; wir verweisen diesbezüglich im übrigen auf die Arbeit von *F. Schenk*, der diese Frage noch näher verfolgt hat.

Eigene Versuche, die eine vergleichende Gegenüberstellung von Ergotamin und Dihydroergotamin bezüglich ihrer Wirkung auf den Augendruck erlauben würden, haben wir noch nicht ausgeführt. *Römer* und *Krebs* haben Kaninchen 0,25 mg Gynergen in $\frac{1}{2}$ cm³ gelöst, subconjunctival injiziert und danach neben kaum erkenn-

baren, auch gut meßbare Augendrucksenkungen von mehrtägiger Dauer beobachtet. Für die Behandlung von Glaukompatienten kommt subconjunctivale Applikation von Ergotamin nicht in Frage; man denke nur an die schweren Schäden zu hoher Gewebskonzentrationen von Ergotamin (Ergotismus gangraenosus, Intimaschäden, Thrombosen). Obwohl das hydrierte Ergotamin weniger toxisch ist, haben wir im Anblick der heftigen Schmerzreaktionen, die es schon bei der Instillation in den Bindehautsack auslöste, auf dessen subconjunctivale Anwendung von vornherein verzichtet.

Im Referat der einzigen – im Original uns leider nicht zugänglichen – Arbeit von *Kaali Nagy*, welche neben subconjunctivalen auch subcutane und intravenöse Injektionen von Gynergen an Kaninchen betrifft, ist keine Dosierung angegeben. Jener Autor hat anscheinend beim Kaninchen nur sehr geringe Augendrucksenkungen von 1–2 mm Hg nach intravenöser und subcutaner Applikation von Gynergen, bei Instillation und subconjunctivaler Injektion nahezu keine Beeinflussung des Augendruckes gesehen. Unter der Annahme, die Gynergendosen in den Versuchen von *Kaali Nagy* seien nicht sehr viel niedriger gewesen als unsere DHE-Dosen, wirkt also möglicherweise DHE beim Kaninchen auf den Augendruck ausgiebiger senkend als Gynergen, und man darf wohl empfehlen, das neue Mittel auch klinisch bei Fällen von Glaukom auszuprobieren. Vorsichtige Dosierung ist aber zweifellos am Platz. Wir möchten nicht nur in Anbetracht der einen, oben erwähnten, Erfahrung am Menschen vor der intravenösen Injektion warnen, sondern insbesondere auch auf den mehr oder weniger wellenförmigen Verlauf der Druckkurven hinweisen. In unseren hier wiedergegebenen Versuchen waren die Wellen klein, und sie bewegten sich auf einem tieferen als dem normalen Augendruckniveau. Wir müssen aber erwähnen, daß *Schenk* in größeren Versuchsreihen Kaninchen gefunden hat, bei denen auch nach Applikation von DHE unerwartet große Oszillationen der Druckkurve vorkamen, deren Gipfel weit über dem normalen Augendruck lagen, d. h.: Ebenso wie nach den Literaturangaben Ergotamin am Kaninchen den Augendruck in manchen Fällen senkt, in anderen kaum beeinflußt, so können wir auch bei der Applikation des hydrierten Ergotamins am Kaninchen noch nicht zuverlässig vorausbestimmen, ob „nach der Regel“ eine Augendrucksenkung eintreten wird oder nicht. Diese Unsicherheit wird wie beim Gynergen, so auch bei der Anwendung des DHE am Glaukompatienten bestehen. Es gilt also die individuellen Wirkungen genau zu beobach-

ten⁴). Als Indikationsgebiet werden wahrscheinlich – wie beim Gynergen – vorwiegend die primären, nicht die sekundären Glaukome in Frage kommen.

Histamin und *Antistin* können wegen zu starker Nebenwirkungen, obwohl sie beim Kaninchen beide den Augendruck in der Regel senkten – abgesehen von eventuellen Versuchen einer Lokalbehandlung –, nicht zur klinischen Prüfung beim menschlichen Glaukom empfohlen werden. Unsere diesbezüglichen Versuche bieten einstweilen vorwiegend wissenschaftliches Interesse. Die Entzündungstheorie *Hamburgers* wird sich jedenfalls in der Glaukomtherapie nicht in der ursprünglichen Form halten können. Sicherlich spielen auch Schwankungen des allgemeinen arteriellen Blutdruckes dabei eine bedeutsame Rolle. Das Antihistaminicum *Antistin* wirkte auf den Augendruck nicht etwa entgegengesetzt, sondern (bei Horizontallage ausschließlich) im gleichen Sinne wie *Histamin*. Der gemessene Augendruck läßt für sich allein keine exakte Aussage über die ihm zugrunde liegenden, einer direkten Beobachtung am Lebenden nur sehr beschränkt zugänglichen Vorgänge im Inneren des Auges zu. So ist der Versuch einer Erklärung für die geschilderten Phänomene an dieser Stelle unangebracht.

Auch wäre es verfrüht, wollte man aussagen – wie *Thiel* es seinerzeit für die Wirkung des Gynergens angenommen hat – die Augendrucksenkung unter DHE sei ein direkter sympathicolytischer Effekt. Nach *Starub* können Adrenalineffekte nicht nur bei Tieren, sondern auch bei Menschen Histamingegenregulationen auslösen. Ob hierin ein Schlüssel zum Verständnis der anscheinend gleichsinnigen Wirkungen von DHE und *Histamin* auf den Augendruck liegt – Sympathicolyse, d. h. Abschwächung von Adrenalineffekten durch DHE einerseits und künstliche Erhöhung des *Histamin*-blutspiegels, d. h. Ueberbetonung einer sonst durch *Adrenalin* provozierbaren Gegenregulation andererseits – sei nur als Anregung zu weiteren Ueberlegungen geäußert.

Zusammenfassung

Dihydroergotamin „Sandoz“, *Histamin* und *Antistin* „Ciba“ senkten bei parenteraler Verabreichung den Augendruck des Ka-

⁴) Nachtrag bei der Drucklegung: Wie sehr man individualisieren muß, zeigt eine kürzliche Beobachtung von *R. Brückner* (Bull. Soc. Ophthalm. Par. 1949), der bei einer vegetativ dystonen Patientin eine abundante Hypersekretion der Tränendrüsen nach oraler Verabreichung von nur 3mal 5 Tropfen DHE „Sandoz“ prompt verschwinden und bei 3mal 9 Tropfen bereits recht unangenehme Allgemeinerscheinungen auftreten sah.

ninchens. DHE kann auch für therapeutische Versuche beim menschlichen Glaukom empfohlen werden, die beiden anderen Substanzen wegen zu heftiger allgemeiner Begleiterscheinungen dagegen nicht. Erklärungsversuche für die beobachteten Wirkungen erscheinen noch verfrüht.

Brückner, R., Hermann, Ch., und Jent-Peyer, S.: Ophthalmologica, Festschrift für Herrn Prof. Brückner, 1949, im Druck. – Brückner, R.: Bull. Soc. Ophthalm. Par. 1949. – Franceschetti, A.: In: Kurz. Hdb. der Ophth. von F. Schieck und A. Brückner I, 712 (1930). – Hamburger, C.: Klin. Mbl. Augenhk. 76, 849 (1926). – Kaali, Nagy, Sándor: Orv. Hetil. (Ung.) 1930 I, 186; ref. Zbl.Ophthalm. 23, 449. – Römer, P., und Krebs, H.: Z. Augenhk. 53, 13 (1924). – Rothlin, E.: Helv. Physiol. Acta 2, C 48 (1944). – Rothlin, E., und Brügger, J.: Helv. Physiol. Acta 3, 519 (1945). – Schenk, F.: Ophthalmologica 1949, im Druck. – Spühler, O.: Schweiz. med. Wschr. 76, 1259 (1946). – Staub, H.: Experientia 2, 29 (1946). – Stoll und Hofmann: Helv. Chim. Acta 26, 2070 (1943). – Streiff, E. B., und Monnier, M.: Der retinale Blutdruck im gesunden und kranken Organismus. Springer-Verlag, Wien 1946. – Thiel, R.: Z. Augenhk. 60, 114 (1926); Klin. Mbl. Augenhk. 77, 753 (1926); Klin. Wschr. 5, 895 (1926); Kurz. Hdb. der Ophth. von F. Schieck und Brückner IV, 791 (1931), dort auch weitere Literatur über Gynergen.

